

10/533255

PCT/AT 03 / 00325

Rec'd PCT/AT 29 APR 2005

**ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT**

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

REC'D 02 DEC 2003

WIPO PCT

Kanzleigeühr € 28,00  
Schriftengebühr € 104,00

Aktenzeichen **A 1648/2002**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma ORIDIS BIOMED FORSCHUNGS- UND ENTWICKLUNGS GMBH  
in A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 25  
(Steiermark),**

am **31. Oktober 2002** eine Patentanmeldung betreffend

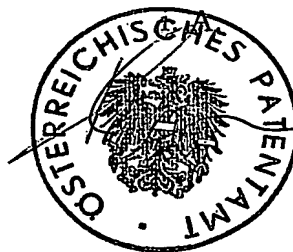
**"Verfahren und Vorrichtung zur Manipulation mit Proben",**

überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung samt Zeichnungen  
mit der ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten  
Beschreibung samt Zeichnungen übereinstimmt.

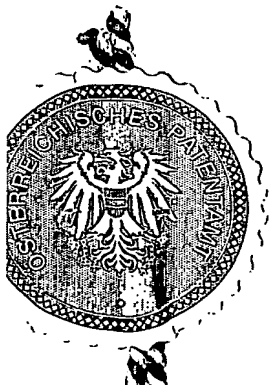
Österreichisches Patentamt

Wien, am 6. November 2003

Der Präsident:



**HRNCIR**  
Fachoberinspektor



**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

R 40012

(51) Int. Cl.:

## AT PATENTSCHRIFT

(11) Nr.

(73) Patentinhaber: ORIDIS BIOMED FORSCHUNGS- UND  
ENTWICKLUNGS GMBH  
Graz (AT)

(54) Titel: Verfahren und Vorrichtung zur Manipulation mit Proben

(61) Zusatz zu Patent Nr.

(66) Umwandlung von GM /

(62) gesonderte Anmeldung aus (Teilung): A

(30) Priorität(en):

(72) Erfinder:

(22) (21) Anmeldetag, Aktenzeichen: 31. OKT. 2002

, A /

(60) Abhängigkeit:

(42) Beginn der Patentdauer:

Längste mögliche Dauer:

(45) Ausgabetag:

(56) Entgegenhaltungen, die für die Beurteilung der Patentierbarkeit in Betracht  
gezogen wurden:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben wobei mit Hilfe von Nadeln Löcher in Probenträgern freigestochen und aus Präparaten, insbesondere präparierten Gewebeteilen Proben ausgestochen werden, welche Proben in die freigestochenen Löcher in den Probenträgern eingebracht werden, wobei vor den Stechvorgängen die Position der Oberfläche der Probenträger bzw. Präparate detektiert wird.

Die Erfindung betrifft weiters eine Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben mit zumindest einer Nadel zum Freistechen von Löchern in Probenträgern und zumindest einer weiteren Nadel zum Ausstechen von Proben aus Präparaten, insbesondere präparierten Gewebeteilen, wobei eine Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche der Probenträger bzw. Präparate vorgesehen ist.

Unter den Begriff Präparate fallen insbesondere menschliche oder tierische Gewebeteile, aber auch andere biologische Materialien. Beispielsweise können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren bzw. der erfindungsgemäßen Vorrichtung auch eingebettete Zellpellets oder eingebettete Bakteriensuspensionen, aber auch Pflanzenteile bearbeitet und daraus sog. Probenarrays hergestellt werden.

Für medizinische aber auch wissenschaftliche Zwecke werden häufig biologische Gewebe von menschlichen und tierischen Organen entnommen und nach einer Reihe von Präparations- und Verarbeitungsschritten verschiedenen Untersuchungen zugeführt, um beispielsweise Krankheiten oder Gewebsveränderungen zu erkennen oder Therapieverläufe beurteilen zu können. Das entnommene Gewebe wird dabei üblicherweise in Paraffin, Kunststoff oder ein anderes vergleichbares Material eingebettet und aus diesem eingebetteten Gewebesteil eine oder mehrere gezielte Proben ausgestochen. Zu diesem Zweck werden mit Nadeln zylinderförmige Gewebeproben ausgestochen. Diese ausgestochenen Gewebeproben werden dann in entsprechend große, ebenfalls mit Hilfe von Nadeln ausgestochene Löcher in einem Probenträger eingebracht. Der Probenträger besteht auch meist aus Paraffin, Kunststoff oder einem ähnlichen Material. Darüber hinaus sind Materialien zum Einbetten der Präparate bzw. zum Einbringen der Proben bekannt, welche gelartige Konsistenz aufweisen und bei tiefer Temperatur fest werden. Derartige thermoplastische Substanzen eignen sich insbesondere zur Manipulation mit Gefrierproben. Zum Freistechen der Löcher im

Probenträger werden Nadeln verwendet, deren Außendurchmesser im Wesentlichen dem Innendurchmesser jener Nadeln entspricht, mit denen die Gewebeproben aus den Gewebeteilen ausgestochen werden. Somit passt die ausgestochene Gewebeprobe exakt in das vorgefertigte Loch im Probenträger. Auf diese Weise werden sog. Gewebearrays oder Microarrays hergestellt, welche eine große Anzahl an nebeneinander angeordneten Gewebeproben enthalten. Aus den so hergestellten Gewebeprobenanordnungen werden meistens mit Hilfe eines Microtoms Schnitte angefertigt, welche histologischen oder pathologischen Untersuchungen zugeführt werden. Dabei können auf Probenträgern, welche beispielsweise eine Größe von 3 x 4 cm aufweisen, einige hundert Gewebeproben angeordnet werden. Dementsprechend hoch ist die resultierende Anzahl von Einzelproben, die nach der Herstellung der Schnitte resultieren und ausgewertet werden müssen. Aufgrund der enormen Mengen an Gewebeproben sollte die Manipulation mit den Gewebeproben möglichst rasch und automatisiert erfolgen. Zu diesem Zweck wurden Vorrichtungen zum Manipulieren mit Gewebeproben geschaffen, mit Hilfe derer solche Gewebeanordnungen möglichst rasch und mit möglichst hoher Genauigkeit hergestellt werden können.

Beispielsweise beschreibt die US 6 103 518 A eine Vorrichtung zur Manipulation mit Gewebeproben der gegenständlichen Art, bei der mit einer Nadel Löcher in Probenträgern freigestochen werden und mit einer weiteren Nadel Gewebeproben aus präparierten Gewebeteilen ausgestochen werden, welche Gewebeproben in die freigestochenen Löcher in den Probenträgern eingebracht werden. Da die Probenträger und die Gewebeteile normalerweise unterschiedliche Höhe aufweisen, ist die Nadel mit einer Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche des Probenträgers bzw. Gewebeteils verbunden. Die Detektion der Oberfläche erfolgt dabei mit Hilfe des im Inneren der Nadel angeordneten Ausstoßers, der beim Verschieben der Nadel in Richtung Probenträger bzw. Gewebeteil ausgefahren wird und somit als erstes die Oberfläche des Probenträgers bzw. Gewebeteils berührt. Der Ausstoßer ist federnd gelagert und wird nach Berührung der Oberfläche des Probenträgers bzw. Gewebeteils gegenüber dem Nadelhalter verschoben. Diese Verschiebung wird elektrisch oder optisch detektiert. Durch die Detektion der Oberfläche des Probenträgers bzw. Gewebeteils können immer genau vorgegebene Stechtiefen erzielt um somit gleich große Löcher und Gewebeproben zu erhalten. Nachteilig dabei ist,

dass sowohl die federnde Lagerung des Ausstoßers als auch die elektrischen oder optischen Einrichtungen zur Detektion der Verschiebung des Ausstoßers gegenüber der Nadel bzw. einem Nadelhalter aufwendig und somit teuer aber auch fehleranfällig sind. Darüber hinaus sind insbesondere optische Detektionsverfahren problematisch, da aufgrund von Verschmutzungen wie sie bei derartigen Manipulationen mit Gewebeproben vorkommen können zu Fehlmessungen führen können.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung besteht daher in der Schaffung eines Verfahrens zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben der oben angegebenen Art, welches möglichst einfach und rasch durchführbar ist und mit den Proben, insbesondere Gewebeproben hergestellt werden können, die möglichst hohe Qualität und Spezifität aufweisen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Schaffung einer Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben der angegebenen Art, welche möglichst einfach und kostengünstig aufgebaut und möglichst wartungsfrei ist. Die Vorrichtung soll möglichst viele Proben in dafür vorgesehene Probenträger anordnen können, ohne dass diese dabei in hohem Maß zerstört werden. Die Vorrichtung soll die Manipulation mit den Proben, insbesondere Gewebeproben möglichst automatisch durchführen. Nachteile des Standes der Technik sollen vermieden oder zumindest reduziert werden.

Gelöst wird die erste erfindungsgemäße Aufgabe dadurch, dass die Position der Oberfläche der Probenträger bzw. Präparate über in den Nadeln mündende Saugleitungen detektiert wird, wobei der bei Annäherung der Nadeln an die Oberfläche des Probenträgers bzw. Präparats entstehende Unterdruck in der Saugleitung erfasst wird, und dass die Nadeln ausgehend von der detektierten Position eine vordefinierte Stechtiefe in den Probenträger bzw. das Präparat eingestochen wird. Die Detektion der Höhe bzw. Position der Oberfläche des Probenträgers bzw. Präparats mit Unterdruck stellt eine einfache aber auch robuste und zugleich genaue Methode dar. In der Praxis wird die Nadel zum Freistechen der Probenträger bzw. Ausstechen der Präparate, insbesondere Gewebeteile mit einer bestimmten Geschwindigkeit kontinuierlich oder schrittweise in Richtung Probenträger bzw. Präparat bewegt. Befindet sich die Nadel knapp vor der Oberfläche des Probenträgers bzw. Präparats, kann nicht mehr genug Luft über die Nadel durch die Saugleitung

angesaugt werden, wodurch ein Unterdruck in der Saugleitung entsteht. Mit Hilfe bestimmter Messeinrichtungen kann dieser Unterdruck erfasst werden und bei Überschreiten eines gewissen Werts der Vorschub der Nadel in Richtung Probenträger bzw. Präparat gestoppt werden. Die so erreichte Position der Nadel in Bezug auf den Probenträger bzw. das Präparat entspricht mit relativ hoher Genauigkeit der Höhe des Probenträgers bzw. Präparats. Somit kann im Wesentlichen berührungslos die Oberfläche jedes Probenträgers bzw. Präparats genau bestimmt werden und von dieser Position aus die Nadel immer eine vordefinierte Stechtiefe in den Probenträger bzw. in das Präparat eingestochen werden. Somit resultiert eine gleichbleibende Qualität sowohl der freigestochenen Löcher als auch der ausgestochenen Proben, insbesondere Gewebeproben. Weiters kann verhindert werden, dass die Proben entweder zu tief in den Löchern des Probenträgers angeordnet werden oder aus den Löchern des Probenträgers herausstehen, was zu höherem Ausschuss bei der Herstellung der Schnitte aus dem Microarray bzw. Gewebeanarray führen würde, da die resultierende Dicke des Arrays, aus welcher Schnitte hergestellt werden können, kleiner ist.

Vorteilhafterweise werden die detektierten Positionswerte zusammen mit einer Kennung für den Probenträger bzw. das Präparat gespeichert. Dadurch kann bei Auswahl eines bestimmten Probenträgers bzw. Präparats mit deren Kennung immer der zugehörige Positionswert aus dem Speicher gelesen werden und der Steuerung zugeführt werden, so dass die Nadeln immer exakt von der Oberfläche des Probenträgers bzw. Präparats die vordefinierte Stechtiefe in den Probenträger bzw. in das Präparat eingestochen werden können.

Zur Anpassung des Verfahrens an unterschiedliche Probentypen, insbesondere Gewebetypen oder Untersuchungsmethoden ist vorgesehen, dass die Stechtiefe variabel ist.

Während des Verfahrens zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben kann die Nadel nach dem Stechvorgang von dem darin befindlichen Material mechanisch mit einem innerhalb der Nadel angeordneten Ausstoßer befreit werden und danach die Nadel mit Druckluft freigeblasen werden. Damit kann eine sichere Entfernung des freigestochenen Probenträgers oder der ausgestochenen Probe erzielt werden. Bei einer reinen mechanischen Entfernung mit Hilfe eines Ausstoßers kommt es häufig dazu, dass Material an der Kante der Nadel hängen bleibt. Durch den Druckluftstoß, der



Dabei erfolgt die Manipulation mit den Proben vorteilhafterweise Temperatur-kontrolliert. Dadurch können beispielsweise auch gefrorene Präparate unter tiefen Temperaturen bearbeitet und die ausgestochenen Gefrierproben manipuliert werden.

Die zweite erfindungsgemäße Aufgabe wird durch eine oben genannte Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben gelöst, bei der die Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche der Probenträger bzw. Präparate durch in den Nadeln mündende Saugleitungen gebildet ist, wobei die Saugleitungen mit einer Einrichtung zur Erzeugung eines Unterdrucks und weiters mit einer Einrichtung zur Erfassung eines Unterdrucks verbunden sind, so dass die Annäherung der Nadeln an die Oberfläche des Probenträgers bzw. Präparats über den entstehenden Unterdruck detektierbar ist, und dass eine Antriebseinrichtung zum Verschieben der Nadeln gegenüber dem Probenträger bzw. das Präparat von der detektierten Position der Oberfläche um eine vordefinierte Stechtiefe vorgesehen ist. Eine derartige durch eine Saugleitung gebildete Einrichtung ist relativ kostengünstig und einfach herstellbar und darüber hinaus robust und somit fehlerunanfällig. Die gegenständliche Manipulationsvorrichtung ist in der Lage die Position der Oberfläche des Probenträgers und Präparats im Wesentlichen berührungslos festzustellen und in der Folge Löcher bzw. Proben immer mit definierter Stechtiefe auszustechen. In der Folge resultiert dadurch eine hohe Qualität und Spezifität der Microarrays, insbesondere Gewebearrays und somit eine hohe Qualität der resultierenden Messungen an den Proben, insbesondere Gewebeproben.

Vorteilhafterweise ist die Einrichtung zur Erzeugung eines Unterdrucks durch eine Vakuumpumpe gebildet. Diese Vakuumpumpe ist mit den Saugleitungen verbunden und beinhaltet vorteilhafterweise auch gleichzeitig die Einrichtung zur Erfassung des Unterdrucks.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung ist ein Speicher für die detektierten Positionswerte der Probenträger bzw. Präparate zusammen mit einer Kennung dieser Probenträger bzw. Präparate vorgesehen. Somit kann insbesondere bei Vorrichtungen für besonders viele Probenträger und Präparate eine eindeutige Zuordnung der Positionswerte zu allen Probenträgern bzw. Präparaten erfolgen.

Die Mündung der Saugleitung in den Nadeln kann in einfacher



Weise durch eine Querbohrung in der Nadel realisiert sein, in welche die Saugleitung mündet.

Zur leichteren Handhabung der üblicherweise besonders kleinen und dünnen Nadeln sind diese in einer Nadelaufnahme angeordnet, welche eine Bohrung aufweist, die mit der Öffnung in der Nadel korrespondiert. Dadurch kann an der Nadelaufnahme die Saugleitung befestigt werden und die Saugleitung über die Nadelaufnahme mit der relativ kleinen Querbohrung in der Nadel verbunden werden.

Zur Anpassung der Vorrichtung an verschiedene Präparate, insbesondere Gewebe bzw. verschiedene Untersuchungsmethoden kann eine Einrichtung zur Veränderung der Stechtiefe vorgesehen sein.

Zur Entfernung des ausgestochenen Materials sowohl des Probenträgers als auch der Probe ist innerhalb der Nadeln ein vorzugsweise pneumatisch betätigbarer Ausstoßer angeordnet.

Zur Aufnahme des ausgestoßenen Materials der Probenträger ist gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung ein Abfallbehälter vorgesehen. In diesen werden die durch den pneumatisch betätigbaren Ausstoßer ausgestoßenen Teile geworfen.

Zur Reinigung der Nadeln kann ein Reinigungsbehälter mit Reinigungsflüssigkeit vorgesehen sein, in welchen die Nadeln eingetaucht werden können. Somit können zwischen mehreren Stechvorgängen sowohl die Freistechnadeln als auch die Ausstechnadeln durch Eintauchen in den Reinigungsbehälter von Rückständen der Probenträger aber auch der Proben befreit werden.

Für eine optimale Manipulation mit den Proben, insbesondere Gewebeproben ist vorgesehen, dass der Abfallbehälter und allenfalls der Reinigungsbehälter zwischen den Probenträgern und den Präparaten bzw. zwischen einer die Probenträger tragenden Unterlage und einer die Präparate tragenden Unterlage angeordnet ist. Dadurch kann eine Manipulation mit möglichst geringen Wegen und somit in möglichst geringer Zeit erfolgen.

Die Unterlagen für die Probenträger und für die Präparate sind vorteilhafterweise kreisförmig ausgebildet und nebeneinander angeordnet, so dass der gerade in Bearbeitung befindliche Probenträger und das gerade in Bearbeitung befindliche Präparat möglichst nahe aneinander geführt werden können, so dass die ausgestochene Probe, insbesondere Gewebeprobe auf möglichst kurzem und raschem Weg in den Probenträger eingebracht werden kann. Zum Wechsel des Probenträgers und des Präparats werden die Un-

terlagen gegeneinander entsprechend verdreht.

Zumindest eine Freistechnadel und zumindest eine Ausstechnadel ist in bevorzugter Weise auf einem gemeinsamen Schwenkkopf montiert, wobei die Achse der Freistechnadel und der Ausstechnadel einander im Schwenkpunkt des Schwenkkopfes schneiden. Somit kann ein Wechsel zwischen Freistechnadel und Ausstechnadel durch einfaches Schwenken des Schwenkkopfes erzielt werden. Weiters muss lediglich eine Antriebseinrichtung für den Schwenkkopf und müssen nicht mehrere Antriebseinrichtungen für jede Nadel vorgesehen werden.

Der Schwenkkopf wird dabei vorzugsweise über einen pneumatischen Schwenkantrieb betätigt.

Weiters ist eine Antriebseinrichtung zum Verschieben des Schwenkkopfes gegenüber den Probenträgern bzw. Präparaten vorgesehen. Diese kann entweder im Schwenkkopf oder in der Unterlage oder den Unterlagen für die Probenträger bzw. Präparate angeordnet sein, so dass eine Verschiebung des Schwenkkopfes bzw. der Nadeln gegenüber den Probenträgern bzw. Präparaten erzielbar ist. Auch diese Antriebseinrichtung ist vorzugsweise pneumatisch ausgeführt.

Zur Steuerung der Positionsdetektion, der Stechvorgänge, der Ausstoßvorgänge und allenfalls der Reinigungsvorgänge ist vorteilhafterweise eine Steuereinrichtung vorgesehen, welche beispielsweise durch einen Rechner gebildet sein kann. Über diesen Rechner läuft die gesamte Steuerung der Manipulationsvorrichtung, so dass nach entsprechender Vorgabe der Stechtiefe und der Positionen in den Präparaten, an denen die Proben ausgestochen werden sollen, der Vorgang automatisch oder zumindest teilautomatisch erfolgen kann.

Um insbesondere auch die Manipulation mit Gefrierproben zu ermöglichen, ist vorteilhafterweise eine Temperiereinrichtung vorgesehen. Diese gewährleistet, dass die Manipulation unter vorgegebenen Temperaturen erfolgt. Zu diesem Zweck ist die gesamte Vorrichtung vorteilhafterweise unter einer entsprechenden Abdeckung angeordnet.

Die vorliegende Erfindung wird anhand von Zeichnungen, welche das Prinzip und Ausführungsbeispiele der Erfindung zeigen, näher erläutert.

Darin zeigen Fig. 1 ein schematisches Blockschaltbild einer Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebepro-

ben; Fig. 2 eine Ansicht auf einen Schwenkkopf mit einer Freistechnadel und einer Ausstechnadel; Fig. 3 eine Ansicht auf einen Nadelhalter mit darin angeordneter Nadel; Fig. 4 ein Schnittbild durch den Nadelhalter gemäß Fig. 3 entlang der Schnittlinien IV-IV; Fig. 5 ein Schnittbild durch eine Nadelaufnahme als Teil des Nadelhalters gemäß den Figuren 3 und 4 in vergrößerter Darstellung; Fig. 6 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Nadel; Fig. 7 eine Seitenansicht auf die Nadel gemäß Fig. 6; Fig. 8 eine perspektivische Ansicht auf eine kreisförmige Unterlage für die Anordnung von Probenträgern und Fig. 9 eine Draufsicht auf einen mit mehreren Proben bestückten Probenträger.

Fig. 1 zeigt eine schematische Ansicht eines Ausführungsbeispiels einer Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben. Dabei sind auf einem Schwenkkopf 1 eine Nadel 2 zum Ausstechen von Löchern in Probenträgern 4 und eine Nadel 3 zum Ausstechen von Proben aus Präparaten 5 angeordnet. Dabei handelt es sich bei den Präparaten 5, insbesondere um menschliche oder tierische Gewebeproben. Es sind jedoch auch andere Präparate 5, wie z.B. eingebettete Zell- oder Bakteriensuspensionen, aber auch Pflanzenteile möglich. Der Schwenkkopf 1 ist gegenüber einer Unterlage 6, auf der die Probenträger 4 und die Präparate 5 platziert sind, verschiebbar angeordnet, so dass die Nadeln 2, 3 in die Probenträger 4 bzw. Präparate 5 eingestochen werden können. Dabei kann eine Antriebseinrichtung 7 zur Verschiebung des Schwenkkopfes 1 und bzw. oder eine Antriebseinrichtung (nicht dargestellt) zur Verschiebung der Unterlage 6 vorgesehen sein. Um die Probenträger 4 und die Präparate 5 jeweils unter die Nadeln 2, 3 führen zu können, ist die Position der Unterlage 6 über eine Antriebseinrichtung 8 in zwei Richtungen verstellbar. Auch hier kann anstelle der Verstellbarkeit der Unterlage 6 auch der Schwenkkopf 1 mit entsprechenden Antriebseinrichtungen verstellbar angeordnet sein. Zum Umschalten zwischen der Freistechnadel 2 und der Ausstechnadel 3 wird der Schwenkkopf 1 durch einen entsprechenden Antrieb verschwenkt (nicht dargestellt). Erfindungsgemäß sind die Nadeln 2, 3 mit Saugleitungen 9 verbunden, welche mit einer Einrichtung 10 zur Erzeugung eines Unterdrucks verbunden sind. Anstelle der in Fig. 1 dargestellten zwei Saugleitungen 9 für jede der Nadeln 2, 3 kann auch eine gemeinsame Saugleitung 9 angeordnet sein, welche in beiden Nadeln 2, 3 mündet. Mit Hilfe der Einrichtung 10 zur

Erzeugung eines Unterdrucks wird über die Saugleitung 9 und die jeweils in Verwendung stehende Nadel 2, 3 Luft angesaugt und der Schwenkkopf 1 mit Hilfe des Antriebs 7 in Richtung Probenenträger 4 bzw. Präparat 5 bewegt. Diese Bewegung kann kontinuierlich oder in kleinen Schritten erfolgen. Sobald sich die Nadel 2, 3 dem Probenenträger 4 bzw. Präparat 5 soweit nähert, dass nurmehr ein geringer Spalt zwischen der Oberfläche des Probenenträgers 4 bzw. Präparats 5 und dem Ende der Nadel 2, 3 resultiert, kann nicht mehr ausreichend viel Luft über die Nadel 2, 3 und die Saugleitung 9 angesaugt werden, wodurch in der Nadel 2, 3 und der Saugleitung 9 ein Unterdruck aufgebaut wird. Mit Hilfe einer vorzugsweise in der Einrichtung 10 zur Erzeugung eines Unterdrucks integrierten Einrichtung 11 zur Erfassung eines Unterdrucks kann nun der entstehende Unterdruck erfasst werden. Sobald der Unterdruck eine gewisse Schwelle überschreitet, ist dies ein Indiz dafür, dass die Nadel 2, 3 unmittelbar vor der Oberfläche des Probenenträgers 4 bzw. Präparats 5 liegt. Somit wird der Antrieb 7 gestoppt und die Position des Schwenkkopfes 1 als Wert für die Position der Oberfläche des Probenenträgers 4 bzw. Präparats 5 aufgenommen. Vorteilhafterweise wird der detektierte Positionswert des Probenenträgers 4 bzw. dieses Präparat 5 zusammen mit einer Kennung für diesen Probenenträger 4 bzw. Gewebeteil 5 in einem Speicher 12 abgelegt. Damit wird gewährleistet, dass die Nadeln 2, 3 für alle Probenenträger 4 bzw. Präparate 5 jeweils an die richtige Position der Oberfläche geführt werden. Von dieser Position der Oberfläche wird dann die Nadel 2, 3 um eine vordefinierte Stechtiefe D in den Probenenträger 4 bzw. in das Präparat 5 eingestochen. Zur Steuerung dieses Ablaufs aber auch des Stechvorgangs der Nadeln 2, 3 ist eine Steuereinrichtung 13 vorgesehen, welche mit der Einrichtung 10 zur Erzeugung des Unterdrucks und der Einrichtung 11 zur Erfassung des Unterdrucks, der Datenbank 12 und den Antriebseinheiten 7, 8 verbunden ist. Die Steuereinrichtung 13 kann durch einen Rechner gebildet sein. Über die Steuereinrichtung 13 kann auch die Stechtiefe D vorgegeben bzw. verändert werden. Zusätzlich kann eine Kamera 14 zur Aufnahme der Oberfläche der Probenenträger 4 bzw. Präparate 5 angeordnet sein, welche ebenfalls mit der Steuereinrichtung 13 verbunden ist. Üblicherweise werden mit Hilfe der Freistechnadel 2 mehrere Löcher in einem Probenenträger 4 eingestochen, wobei das ausgestochene Material des Probenenträgers 4 jeweils in einen Ab-

fallbehälter 15 ausgestoßen wird. Der Abfallbehälter 15 ist vorteilhafterweise zwischen den Probenträgern 4 und den Präparaten 5 angeordnet, so dass der Schwenkkopf 1 bzw. die Unterlage 6 für die Probenträger 4 bzw. Präparate 5 nicht um zu große Distanzen verschoben werden müssen. Der Ausstoß der ausgestochenen Materialien des Probenträgers 4 erfolgt üblicherweise mit einem pneumatisch betätigten Ausstoßer, der im Inneren der Nadeln 2, 3 verschiebbar angeordnet ist. Die Freistechnadel 2 kann durch das Material des Probenträgers 4, meist Paraffin, Kunststoff oder dergl., verunreinigt werden, weshalb zumindest nach mehreren Stechvorgängen eine Reinigung durchgeführt werden sollte. Zur Reinigung wird dabei eine Paraffin-lösliche Flüssigkeit verwendet. Der Reinigungsbehälter 16 ist dabei ebenfalls vorzugsweise zwischen den Probenträgern 4 und den Präparaten 5 angeordnet. Nach den Ausstoßvorgängen und den Reinigungsvorgängen wird die Nadel 2 durch einen Druckluftstoß von Materialresten bzw. Resten der Reinigungsflüssigkeit befreit. Zu diesem Zweck wird die Einrichtung 10 zur Erzeugung eines Unterdrucks mit Hilfe eines Umschalters 17 auf die Erzeugung eines Überdrucks umgeschaltet und über die Saugleitungen 9 ein Druckluftstoß zur Nadel 2 geleitet. Natürlich kann ein eigenes Gerät zur Erzeugung eines Überdrucks vorgesehen sein. Der Umschalter 17 wird vorzugsweise durch die Steuereinrichtung 13 automatisch betätigt. Nach dem Freistechen einer ausreichenden Anzahl von Löchern im Probenträger 4 werden mit Hilfe der Ausstechnadel 3 entsprechende Proben aus Präparaten 5 an gewünschten Stellen ausgestochen und in die Löcher im Probenträger 4 eingebracht. Zu diesem Zweck wird die Nadel 3 zum gewünschten Präparat 5 geführt, wobei die Nadel 3 bis zur gespeicherten Position der Oberfläche des jeweiligen Präparats 5 herangeführt wird und um die vordefinierte Stechtiefe D in das Präparat 5 eingestochen wird. Nach dem Einstechen der Nadel 3 wird über die Saugleitung 9 ein Vakuum angelegt, das die Abtrennung der Probe vom Präparat 5 unterstützt. Die Nadel 3 wird dann zum gewünschten Probenträger 4 an die entsprechende Position des gewünschten Loches geführt und bis zur gespeicherten Position der Oberfläche des Probenträgers 4 verschoben. Danach wird mit Hilfe eines mechanischen Ausstoßers (nicht dargestellt) die Probe in das Loch im Probenträger 4 geschoben. Durch die erfindungsgemäße Detektion der Position der Oberfläche des Probenträgers 4 und Präparats 5 ist gewährleistet, dass die Probe aus dem Präparat 5

und das Loch im Probenträger 4 immer exakt der vordefinierten Stechtiefe D entspricht. Dementsprechend passt die Probe exakt in das Loch im Probenträger 4. Dieser Vorgang wird entsprechend oft wiederholt, bis der Probenträger 4 mit allen gewünschten Proben bestückt ist. Danach werden aus dem Probenträger 4 mit den Proben Schnitte hergestellt, die beispielsweise im Mikroskop untersucht werden können. Das erfindungsgemäße Verfahren bzw. die erfindungsgemäße Vorrichtung ermöglicht eine rasche und einfache Manipulation mit den Proben, insbesondere Gewebeproben mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Zerstörung oder Veränderung der Proben durch unsachgemäße Manipulation.

Fig. 2 zeigt eine Draufsicht auf eine Ausführungsform eines Schwenkkopfes 1 mit einer daran angeordneten Nadel 2 zum Freistechen von Löchern in den Probenträgern 4 und einer weiters daran angeordneten Nadel 3 zum Ausstechen der Proben aus Präparaten 5. Der Außendurchmesser der Freistechnadel 2 entspricht im Wesentlichen dem Innendurchmesser der Ausstechnadel 3, so dass die ausgestochene Probe exakt in das freigestochene Loch im Probenträger 4 passt. Die Nadeln 2, 3 sind so am Schwenkkopf 1 angeordnet, dass die Achsen A, B der Nadeln 2, 3 einander exakt im Schwenkpunkt C des Schwenkkopfes 1 schneiden. Damit wird gewährleistet, dass die Freistechnadel 2 und die Ausstechnadel 3 nach dem Schwenkvorgang immer exakt an der selben Position zu liegen kommen. Zum Verschwenken des Schwenkkopfes 1 dient ein vorzugsweise pneumatisch betätigbarer Schwenkantrieb 18, der vorteilhafterweise ebenfalls mit der Steuereinrichtung 13 (s. Fig. 1) verbunden ist. Die Saugleitungen 9 münden in den Nadeln 2, 3. Über den Nadeln 2, 3 sind vorzugsweise ebenfalls pneumatisch betätigte Ausstoßzylinder 19 angeordnet, welche die im Inneren der Nadeln 2, 3 verlaufenden Ausstoßer (nicht dargestellt) betätigen. Anstelle eines Schwenkkopfes 1, der beide Nadeln 2, 3 enthält, können natürlich auch getrennte Aufnahmen für die Nadel 2 und die Nadel 3 vorgesehen sein, wobei diese natürlich voneinander unabhängig gegenüber dem Probenträger 4 bzw. Präparat 5 verschoben werden können müssen.

Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform eines Nadelhalters 20 für die Nadel 2 bzw. 3. Wie dem Schnittbild gemäß Fig. 4 entnommen werden kann, besteht der Nadelhalter 20 aus einem Körper 21 und einer darunter angeordneten Nadelaufnahme 22. Im Inneren der Nadel 2, 3 verläuft ein Ausstoßer 23, der über eine Feder 24 in

einer rückgezogenen Position gehalten wird. Am Ende der Feder 24 ist ein Pfropfen 25 mit dieser verbunden beispielsweise verklebt. Über eine Bohrung 26 im Körper 21 des Nadelhalters 20 kann der Ausstoßer 23 über Pressluft in die Nadel 2, 3 eingeschoben werden und somit das in der Nadel befindliche Material ausgestoßen werden. Am Körper 21 des Nadelhalters 20 ist seitlich eine Bohrung 27 mit einem Gewinde vorgesehen, über die die Saugleitung 9 (nicht dargestellt) angeschlossen wird. Die Bohrung 27 geht in eine entsprechende Bohrung in der Nadelaufnahme 22 über.

Diese Bohrung 28 in der Nadelaufnahme 22 ist in der Schnittdarstellung der Nadelaufnahme 22 gemäß Fig. 5 ersichtlich. Nach dem Einsetzen der Nadel 2, 3 in der Nadelaufnahme 22 wird dieser über einen Pfropfen 29 abgedichtet. Wird über die Saugleitung 9 ein Unterdruck angelegt, pflanzt sich dieser über die Bohrung 27 und die Bohrung 28 in der Nadelaufnahme 22 in den Hohlraum 30 fort.

Fig. 6 und 7 zeigen Ansichten einer Ausführungsform einer Nadel 2, 3 mit einer daran angeordneten Querbohrung 31. Eine derartige Querbohrung 31 ist relativ leicht herstellbar. Über diese Querbohrung 31 pflanzt sich der Unterdruck zur Spitze 32 der Nadel 2, 3 fort.

Fig. 8 zeigt eine perspektivische Ansicht einer Unterlage 6 für die Probenträger 4 bzw. Präparate 5. In diesem Fall ist die Unterlage 6 kreisförmig angeordnet und mit entsprechenden Halterungen 33 für die Aufnahme mehrerer Probenträger 4 bzw. Präparate 5 versehen. Durch Drehung der Unterlage 6 kann jeweils der gewünschte Probenträger 4 unter die Freistechnadel 2 platziert werden. Vorteilhafterweise wird eine Unterlage 6 für die Probenträger 4 und eine Unterlage 6 für die Präparate 5 nebeneinander angeordnet, so dass das Präparat 5 in unmittelbarer Nähe zum gewünschten Probenträger 4 durch Verdrehen der Unterlagen 6 angeordnet werden kann. Zwischen den beiden nebeneinander angeordneten Unterlagen 6 kann der erwähnte Abfallbehälter 15 und der Reinigungsbehälter 16 platziert werden.

Fig. 9 zeigt eine Draufsicht auf einen Probenträger 4 mit insgesamt 240 Positionen für Löcher 34 zur Aufnahme von 240 Proben. Dabei sind die Löcher 34 in einem Muster angeordnet, welches eine eindeutige Zuordnung der Gewebeproben auch nach der Herstellung von Schnitten zulässt. Im dargestellten Beispiel sind mit einem Teil der Löcher 34 die Spalten binär codiert. Somit ist

es nach den Schnitten nicht möglich die Proben durch Umdrehen des Glasträgers oder Verdrehen des Glasträgers zu verwechseln. Natürlich gibt es verschiedene andere Möglichkeiten derartig eindeutige Zuordnungen zu erzielen.



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben, wobei mit Hilfe von Nadeln Löcher in Probenträgern freigestochen und aus Präparaten, insbesondere präparierten Gewebeteilen Proben ausgestochen werden, welche Proben in die freigestochenen Löcher in den Probenträgern eingebracht werden, wobei vor den Stechvorgängen die Position der Oberfläche der Probenträger bzw. Präparate detektiert wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Position der Oberfläche der Probenträger bzw. Präparate über in den Nadeln mündende Saugleitungen detektiert wird, wobei der bei Annäherung der Nadeln an die Oberfläche des Probenträgers bzw. Präparats entstehende Unterdruck in der Saugleitung erfasst wird, und dass die Nadeln ausgehend von der detektierten Position eine vordefinierte Stechtiefe in den Probenträger bzw. in das Präparat eingestochen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Positionswerte zusammen mit einer Kennung für den Probenträger bzw. das Präparat gespeichert werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Stechtiefe variabel ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel nach dem Stechvorgang von dem darin befindlichen Material mechanisch mit einem innerhalb der Nadel angeordneten Ausstoßer entfernt wird, und dass die Nadel nach dem Ausstoßvorgang mit Druckluft freigeblasen wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel nach zumindest einem Stechvorgang in eine Reinigungsflüssigkeit getaucht wird und danach die Nadel mit Druckluft freigeblasen wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel mittels einem über die Saugleitung angelegten Unterdruck auf Durchlässigkeit geprüft wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass die Positionsdetektion, die Stechvorgänge, die Ausstoßvorgänge und allenfalls die Reinigung und Durchlässigkeitsprüfung der Nadeln zeitlich gesteuert erfolgt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Löcher für die Proben in dem Probenträger in einem Muster angeordnet werden, welches durch Anordnungen der Löcher in Form eines Binärcodes gebildet ist und dadurch eine eindeutige Zuordnung der Proben zulässt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Manipulation mit den Proben Temperaturkontrolliert erfolgt.

10. Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben mit zumindest einer Nadel (2) zum Freistechen von Löchern (34) in Probenträgern (4) und zumindest einer weiteren Nadel (3) zum Ausstechen von Proben aus Präparaten (5), insbesondere aus präparierten Gewebeteilen, wobei eine Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche der Probenträger (4) bzw. Präparate (5) vorgesehen ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche der Probenträger (4) bzw. Präparate (5) durch in den Nadeln (2, 3) mündende Saugleitungen (9) gebildet ist, wobei die Saugleitungen (9) mit einer Einrichtung (10) zur Erzeugung eines Unterdrucks und weiters mit einer Einrichtung (11) zur Erfassung eines Unterdrucks verbunden sind, so dass die Annäherung der Nadeln (2, 3) an die Oberfläche des Probenträgers (4) bzw. Präparats (5) über den entstehenden Unterdruck detektierbar ist, und dass eine Antriebseinrichtung (7) zum Verschieben der Nadeln (2, 3) gegenüber dem Probenträger (4) bzw. Präparat (5) von der detektierten Position der Oberfläche um eine vordefinierte Stechtiefe (D) vorgesehen ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Einrichtung (10) zur Erzeugung eines Unterdrucks durch eine Vakuumpumpe gebildet ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass ein Speicher (12) für die detektierten Positionswerte der

Probenträger (4) bzw. Präparate (5) zusammen mit einer Kennung dieser Probenträger (4) bzw. Präparate (5) vorgesehen ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadeln (2, 3) eine Querbohrung (31) aufweisen, in welche die Saugleitung (9) mündet.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Nadel (2, 3) in einer Nadelaufnahme (22) angeordnet ist, welche Nadelaufnahme (22) eine Bohrung (28) aufweist, welche mit der Querbohrung (31) in der Nadel in Verbindung steht.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass eine Einrichtung zur Veränderung der Stechtiefe (D) vorgesehen ist.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass innerhalb der Nadeln (2, 3) ein vorzugsweise pneumatisch betätigbarer Ausstoßer zur Entfernung des ausgestoßenen Materials angeordnet ist.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass ein Abfallbehälter (15) zur Aufnahme des ausgestoßenen Materials der Probenträger (4) vorgesehen ist.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass ein Reinigungsbehälter (16) mit Reinigungsflüssigkeit vorgesehen ist, in welchen die Nadeln (2, 3) eintauchbar sind.

19. Vorrichtung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Abfallbehälter (15) und allenfalls der Reinigungsbehälter (16) zwischen den Probenträgern (4) und den Präparaten (5) bzw. zwischen einer die Probenträger (4) tragenden Unterlage (6) und einer die Präparate (5) tragenden Unterlage (6) angeordnet ist.

20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Unterlage (6) für die Probenträger (4) und die Unterlage (6) für die Präparate (5) kreisförmig ausgebildet und nebeneinander

angeordnet sind.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest eine Freistechnadel (2) und zumindest eine Ausstechnadel (3) auf einem Schwenkkopf (1) montiert sind, wobei die Achsen (A, B) der Freistechnadel (2) und der Ausstechnadel (3) einander im Schwenkpunkt (C) des Schwenkkopfes (1) schneiden.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Schwenkkopf (1) über einen vorzugsweise pneumatischen Schwenkantrieb (18) betätigbar ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass eine Antriebseinrichtung (7) zum Verschieben des Schwenkkopfes (1) gegenüber den Probenträgern (4) bzw. Präparaten (5) vorgesehen ist.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass eine Steuereinrichtung (13), vorzugsweise ein Rechner zur Steuerung der Positionsdetektion, der Stechvorgänge, der Ausstoßvorgänge und allenfalls der Reinigungsvorgänge vorgesehen ist.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 10 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass eine Temperiereinrichtung vorgesehen ist.

/GH/st

# Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Manipulation mit Proben, insbesondere Gewebeproben, mit zumindest einer Nadel (2) zum Freistechen von Löchern (34) in Probenträgern (4) und zumindest einer weiteren Nadel (3) zum Ausstechen von Proben aus Präparaten (5), wobei eine Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche der Probenträger (4) bzw. Präparate (5) vorgesehen ist. Erfindungsgemäß ist die Einrichtung zur Detektion der Position der Oberfläche der Probenträger (4) bzw. Präparate (5) durch in den Nadeln (2, 3) mündende Saugleitungen (9) gebildet, welche mit einer Einrichtung (10) zur Erzeugung eines Unterdrucks und einer Einrichtung (11) zur Erfassung eines Unterdrucks verbunden sind, so dass die Annäherung der Nadeln (2, 3) an die Oberfläche des Probenträgers (4) bzw. Präparats (5) über den entsprechenden Unterdruck detektierbar ist, und dass eine Antriebseinrichtung (7) zum Verschieben der Nadeln (2, 3) gegenüber dem Probenträger (4) bzw. Präparat (5) von der detektierten Position der Oberfläche um eine vordefinierte Stechtiefe (D) vorgesehen ist.

(Fig. 1)

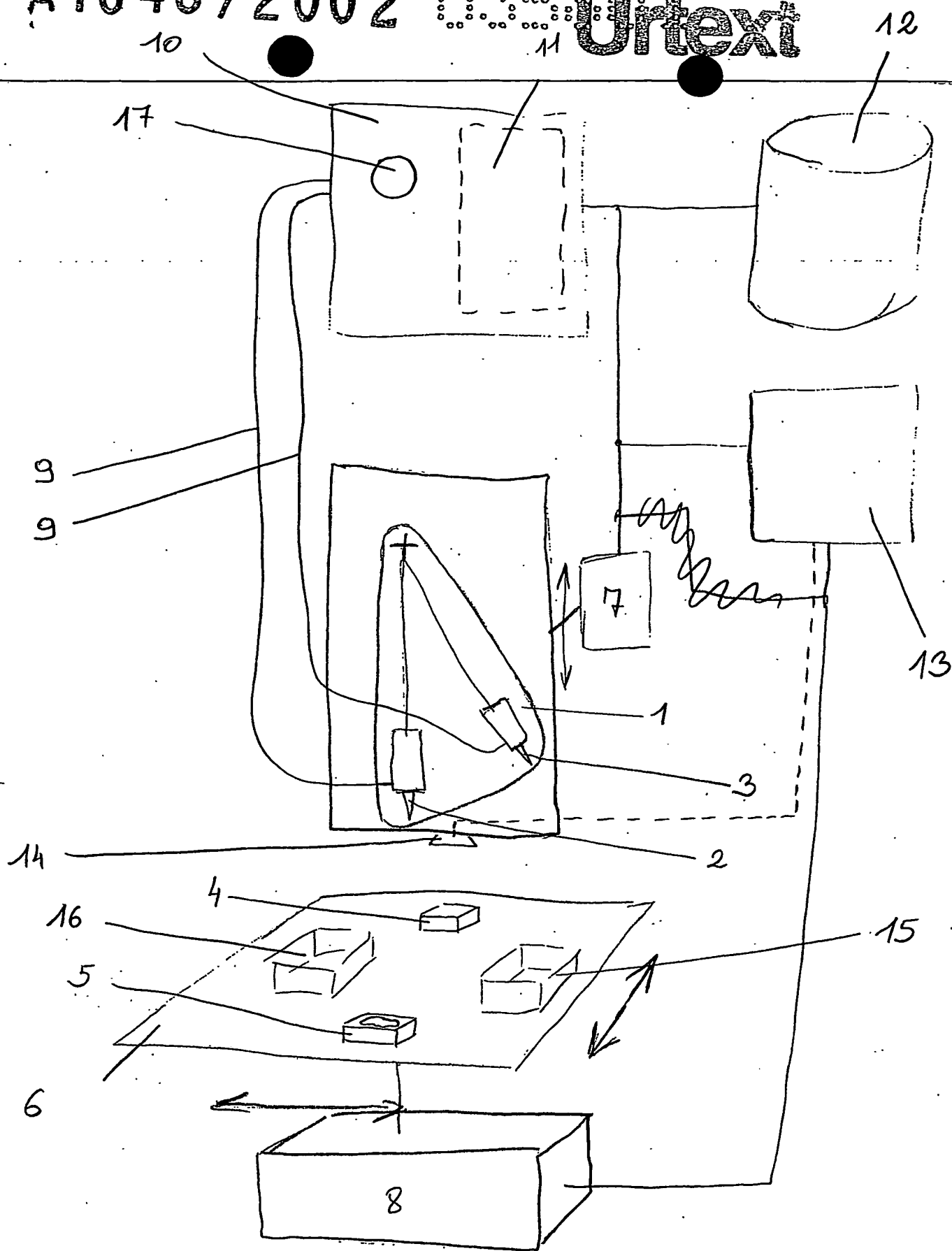


Fig. 1

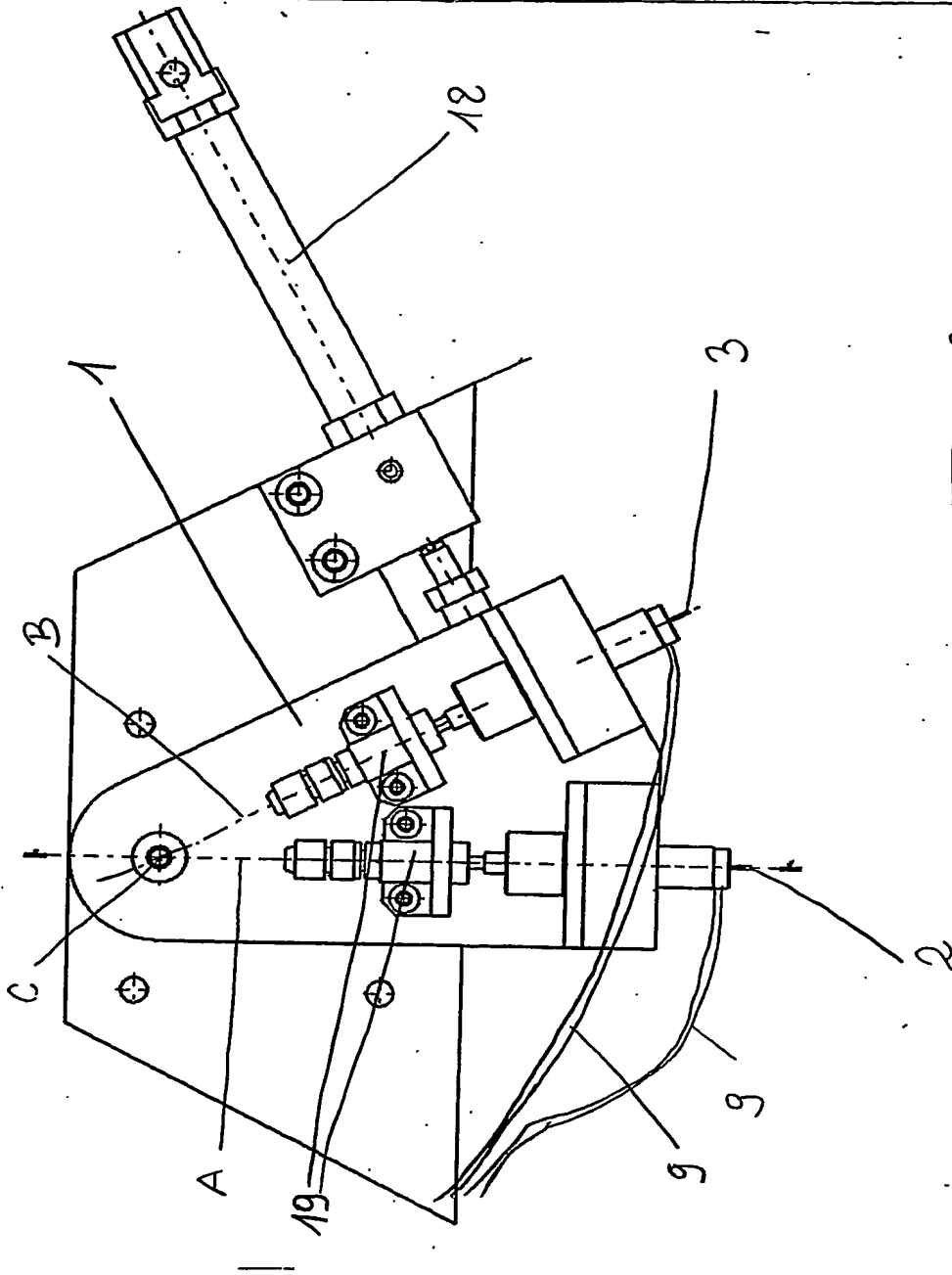
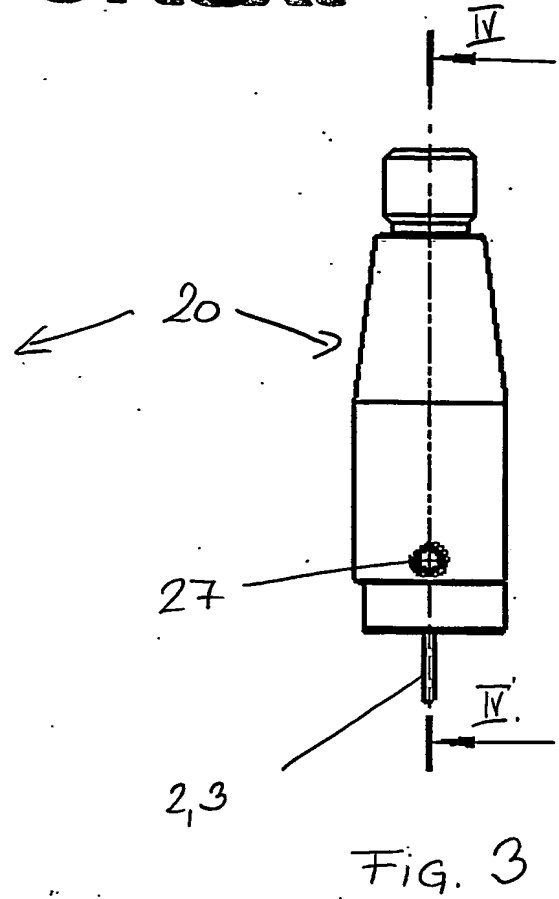
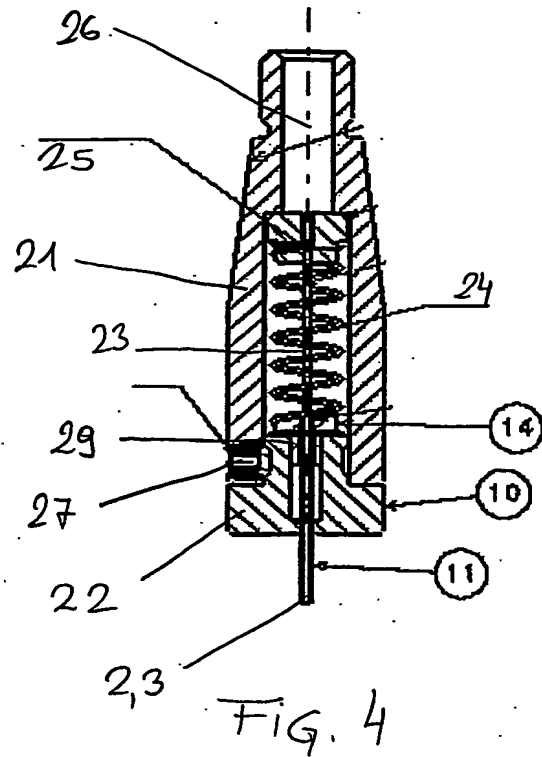


Fig. 2.





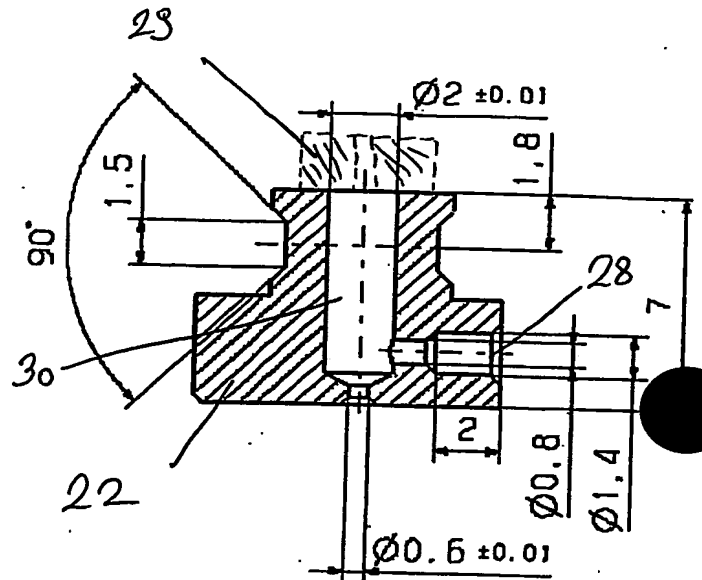


Fig. 5

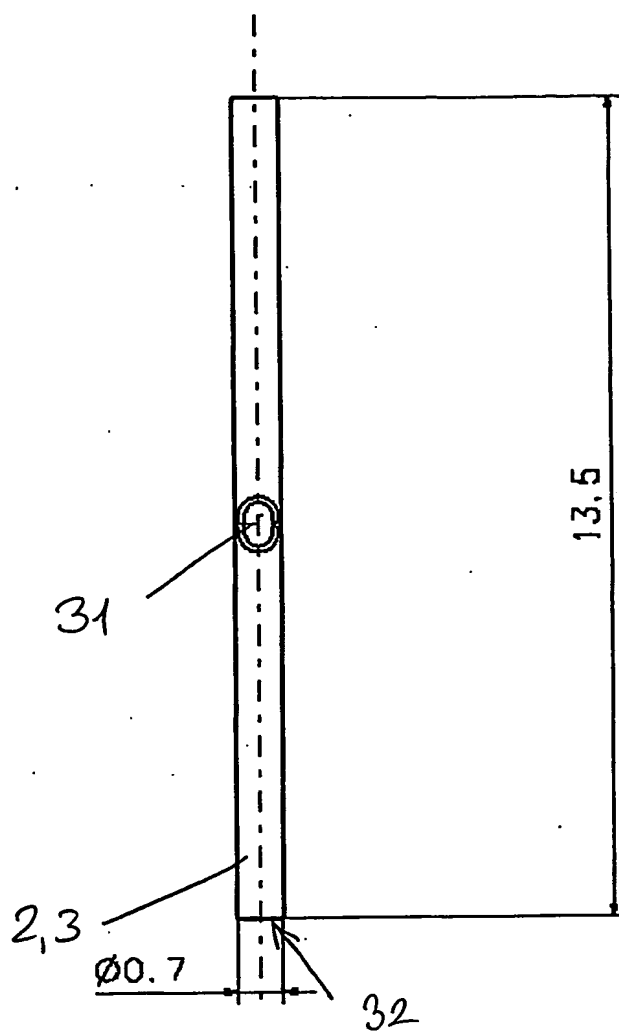


FIG. 6

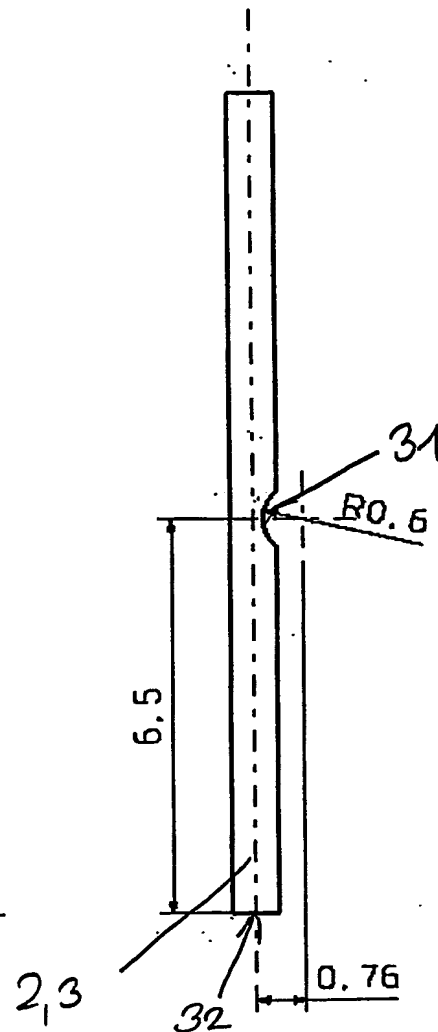


FIG. 7

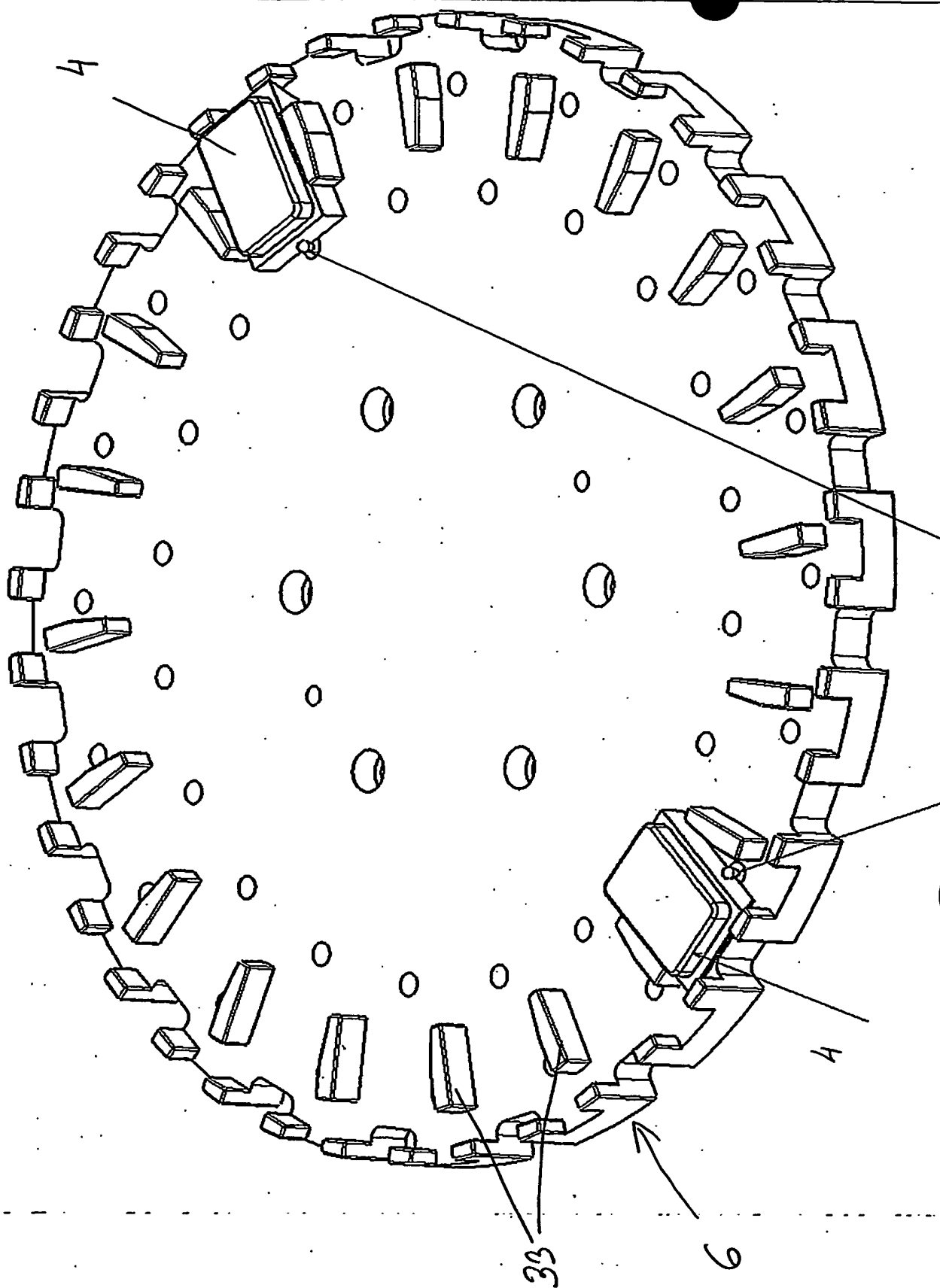


FIG. 8

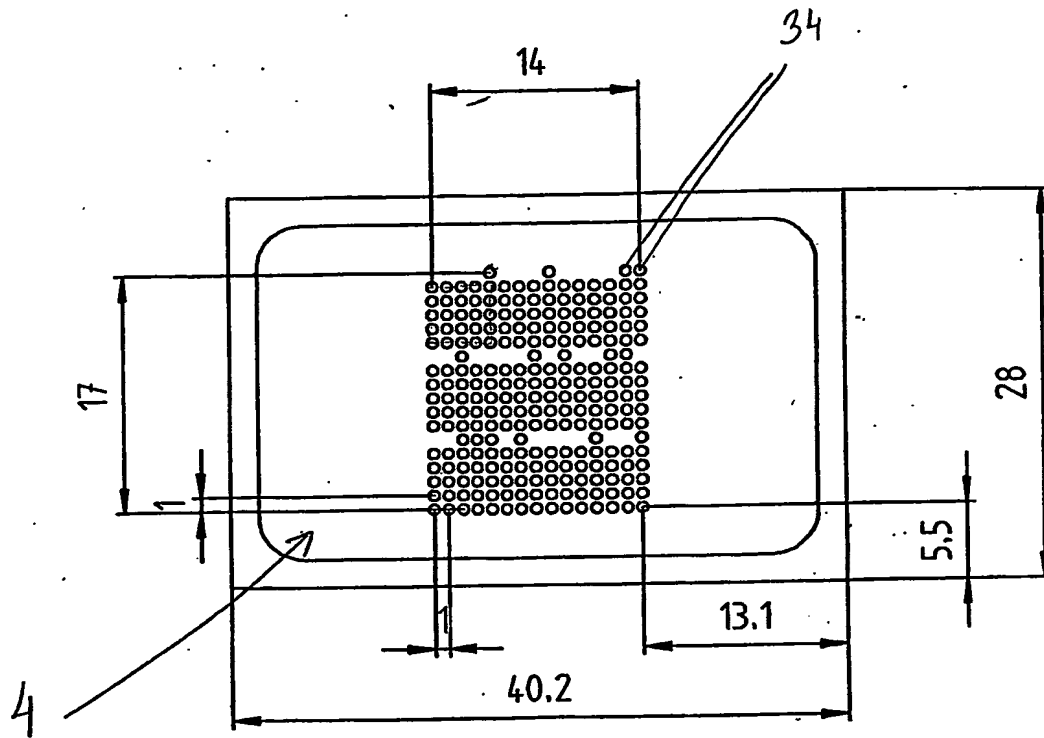


Fig. 9